Machine Translated by Google

ORIGINALT BIDRAG

Sikkerhedsovervågning efter licensering for quadrivalent human papillomavirus Rekombinant vaccine

Barbara A. Slade, læge, MS
Laura Leidel, sygeplejerske, FNP-C, MPH
Claudia Vellozzi, læge, MPH
Emily Jane Woo, læge, MPH
Wei Hua, MD, PhD
Andrea Sutherland, læge, kandidatgrad, MPH
Hector S. Izurieta, læge, MPH
Robert Ball, læge, MPH
Nancy Miller, læge
M. Miles Braun, læge, MPH
Lauri E. Markowitz, læge
John Iskander, læge

Kontekst I juni 2006 godkendte Food and Drug Administration den quadrivalente human papillomavirus (type 6, 11, 16 og 18) rekombinant vaccine (qHPV) i USA til brug hos kvinder i alderen 9 til 26 år; Den Rådgivende Komité for Immuniseringspraksis anbefalede derefter qHPV til rutinemæssig vaccination af piger i alderen 11 til 12 år.

Formål At opsummere rapporter til vaccinesystemet til rapportering af bivirkningsrapporter (VAERS) efter modtagelse af qHPV.

Design, rammer og deltagere Gennemgå og beskriv bivirkninger efter immunisering (AEFI'er) rapporteret til VAERS, en national, frivillig, passiv overvågningsorganisation system, fra 1. juni 2006 til 31. december 2008. Yderligere analyser blev udført udført for nogle AEFI'er i prælicenseringsforsøg, dem af usædvanlig sværhedsgrad eller dem, der havde fået offentlig opmærksomhed. Statistisk dataudvinding, herunder proportional rapportering forhold (PRR'er) og empiriske Bayesianske geometriske middelværdimetoder blev brugt til at detektere uforholdsmæssighed i rapporteringen.

Primære effektmål Antal rapporterede AEFI'er, rapporteringsrater (rapporter pr. 100.000 doser af distribueret vaccine eller pr. personår i risiko), og sammenligninger med forventede baggrundsrater.

Resultater VAERS modtog 12.424 rapporter om AEFI'er efter qHPV-distribution, en rate på 53,9 rapporter pr. 100.000 distribuerede doser. I alt 772 rapporter (6,2 % af alle rapporter) beskrev alvorlige AEFI'er, herunder 32 rapporter om dødsfald. Rapporteringsraterne pr. 100.000 distribuerede qHPV-doser var 8,2 for synkope; 7,5 for lokale reaktioner; 6,8 for svimmelhed; 5,0 for kvalme; 4,1 for hovedpine; 3,1 for overfølsomhedsreaktioner; 2,6 for urticaria; 0,2 for venøse tromboemboliske hændelser, autoimmune lidelser og Guillain-Barré syndrom; 0,1 for anafylaksi og død; 0,04 for transversal myelitis og pankreatitis; og 0,009 for motorneuronsygdom. Uforholdsmæssig rapportering af synkope og venøse tromboemboliske hændelser blev registreret med data mining-metoder.

Konklusioner De fleste AEFI-raterne var ikke højere end baggrundsraterne sammenlignet med andre vacciner, men der var uforholdsmæssig stor rapportering af synkope og venøse tromboemboliske hændelser. Betydningen af disse fund skal afbalanceres med begrænsningerne (mulig underrapportering) af et passivt rapporteringssystem.

JAMA. 2009;302(7):750-757 www.jama.com

DEN 8. JUNI 2006, MADEN
og Lægemiddeladministrationen
godkendte den
quadrivalente rekombinante vaccine mod human papillomavirus (qHPV) (Gar-dasil; Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, New Jersey) for kvinder i alderen 9 år til 26 år for at forebygge infektion med genital human papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16 og 18.1 Senere det måned anbefalede den rådgivende komité for immuniseringspraksis (ACIP) rutinemæssig vaccination af kvinder i alderen 11 til 12 år med 3 doser qHPV og eftervaccination til kvinder i alderen 13 til 26 år. Doserne administreres intramuskulært efter en tidsplan 0, 2 og 6 måneder.2Viruserne HPV-16 og HPV-18 kan forårsage livmoderhalskræft, andre anogenitale kræftformer og præcancerøse eller dysplastiske læsioner og er ansvarlige for omkring 70 % af livmoderhalskræft på verdensplan.3 Virusserne HPV-6 og HPV-11 er de mest almindelige årsager til kønsvorter.

Før godkendelse blev kliniske forsøg udført udført på mere end 21.000 kvinder.

Vaccination med qHPV var 90% til 100 % effektiv til at forebygge præcancerøse cervikale, vaginale og vulvalæsioner samt kønsvorter forårsaget af infektion med de relevante HPV-typer (6, 11, 16 eller 18) hos kvinder i alderen 15 til 26 år, som var uinficerede før vaccination.4,5 Yderligere immunogenitets- og sikkerhedsstudier i 9- til 15-årige

Se også s. 781 og 795.

Forfattertilhørsforhold: Centers for Disease Control and Forebyggelse, Atlanta, Georgia (Dr. Slade, Vellozzi, Markowitz, Iskander og fru Leidel); US Food and Lægemiddelstyrelsen, Washington, DC (Dr. Woo, Hua, Sutherland, Izurieta, Ball, Miller og Braun).
Tilsvarende forfatter:BarbaraA.Slade,MD,MS,Centers for sygdomsbekæmpelse og forebyggelse, 1600 Clifton Rd NE, Mailstop D-26, Atlanta, GA 30333 (bfs9@cdc.gov).

©2009 Amerikansk Lægeforening. Alle rettigheder forbeholdes.

Downloadet fra: http://jama.jamanetwork.com/ af en bruger af University of St. Andrews Library den 18/05/2015

Machine Translated by Google

gamle udviste høj seropositivitet efter vaccination; geometriske gennemsnitlige antistoftitre var lige så høje som hos kvinder i alderen 16 til 23 år i effektforsøgene og, efter vaccination måned 7, var 1,7 til 2,7 gange højere.6

I de kliniske forsøg var forekomsten af anmodede systemiske kliniske bivirkninger efter immunisering (AEFI'er) var lignende i vaccinegruppen (59%) og placebogruppen (60%). Hovedpine var den mest almindeligt rapporterede systemiske AEFI i begge grupper (qHPV, 28,2%; pla-cebo, 28,4%). Andele af hver (13,0% vs11,2%) og kvalme (6,7% mod 6,5%) var lidt højere hos vaccinemodtagerne vs. placebogruppen. Forekomsten af alvorlige AEFI'erne var sammenlignelige mellem de 2 grupper (0,1%). Der var en smule højere antal alvorlige reaktioner på injektionsstedet i vaccinegruppen (n = 10,2,2%) sammenlignet med placebogruppen (n=4, 0,9%) i de 5 dage efter vaccination.1

Med mere end 23 millioner HPV-doser distribueret i USA pr. 31. december 2008 (angivet nummer af producenten, http://www.cdc.gov /vaccinesafety/vaers/gardasil.htm), sikkerhedsovervågning efter godkendelse kan opdage AEFI'er er for sjældne til at være blevet opdaget under præ-godkendelsesforsøg. Denne artikel opsummerer data fra det amerikanske vaccine-bivirkningsrapporteringssystem (VAERS). i de 2,5 år efter licensudstedelse.

METODER

Vi analyserede qHPV-rapporter modtaget af VAERS fra 1. juni 2006 til 31. december 2008. Dette frivillige, nationale, passive overvågningssystem var etableret i 1990 og drives i fællesskab af den amerikanske fødevare- og lægemiddelstyrelse (FDA) og centrene for Sygdomsbekæmpelse og forebyggelse (CDC). Producenter, sundhedspersonale, patienter eller deres forældre og andre indsender rapporter til VAERS.7 Selvom producenternes rapportering til VAERS er påkrævet, De fleste oplysninger kommer fra læger, patienter eller andre primære indberettere.8 Denne analyse omfattede kun amerikanske rapporter til VAERS, som normalt har mere fuldstændige oplysninger og mere mulig opfølgende gennemgang af lægejournaler end udenlandske rapporter. Derudover, Vi havde kun data om dosisfordeling i USA til beregning af rapporteringsrater (RR'er).

For at kode rapporterede symptomer, VAERS bruger en klinisk valideret, internationalt standardiseret terminologi, den Medicinsk ordbog for regulatoriske aktiviteter (MedDRA).9 Hver rapport kan har flere tildelte MedDRA-koder. Vi søgte i VAERS-databasen ved hjælp af MedDRA-koder for specifikke AEFI'er af interesse og foruddefinerede grupper af MedDRA-koder for lokale reaktioner og overfølsomhedsreaktioner.

Vi klassificerede VAERS-rapporter som alvorlige i henhold til FDA's regulatoriske definition (21CFR§314.80) af alvorlige AEFI. som en livstruende; resulterer i død, varigt handicap, medfødt anomali, hospitalsindlæggelse eller langvarig hospitalsindlæggelse; eller kræver lægehjælp eller kirurgisk indgreb for at udelukke en af disse resultater.10 Vi gennemgik alvorlige rapporter for at identificere primære bivirkninger, der yderligere undersøgelse nødvendig. Indtrædelsesintervallet er antallet af dage fra vaccinationstidspunktet til starten af de tidligste rapporterede tilfælde symptomer. Antallet af doser distribueret i USA (23.051.336), indhentet fra vaccineproducenten (nummer oplyst af producenten, http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers /gardasil.htm), leverede nævneren til at estimere RR'er.

Baseret på sikkerhedsdata før licensering og alvoren af eller den offentlige opmærksomhed omkring rapporterede AEFI'er, udførte vi detaljerede case-gennemgange og separate analyser for synkope, svimmelhed, kvalme, hovedpine, lokale reaktioner på injektionsstedet, overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaksi, Guillain-Barre syndrom (GBS), transvers myelitis, pancreatitis, venøs tromboemboliske hændelser (VTE'er), dødsfald, og graviditetsresultater.

Uforholdsmæssighedsscreening med empirisk Bayesiansk geometrisk middelværdi (EBGM) metode, ved hjælp af Empirica WebVDME-software (Phase Forward, Waltham, Massachusetts), identificeret AEFI'er rapporteret i løbet af det første år af licenser, der var hyppigere end forventet.11,12 Vi brugte de nederste 5% grænsen for 90% konfidensintervallet for EBGM (EB05) på 2 eller højere, følgende kriterier skitseret af Szarf-man et al.,13 for at udvælge AEFI'er til yderligere gennemgang. Vi brugte også proportional rapporteringsratio (PRR), en anden metode til at opdage potentielle sammenhænge mellem rapporterede AEFI'er og et lægemiddel eller en vaccine for at sammenlign andelen af udvalgte AEFI-rapporter for qHPV med andelen af udvalgte AEFI-rapporter for alle andre vacciner efter aldersgruppe og køn.14,15 Vi anvendte PRR-screeningskriterierne som Evans15 foreslog: antal tilfælde på 3 eller mere, PRR på 2 eller mere, og χ^2 på 4 eller mere.

I betragtning af GBS' forbindelse med 1976 svineinfluenzavaccine og mere for nylig med quadrivalent meningokok-kal-konjugatvaccine,16 er der blevet observeret bekymring vedrørende muligheden for en sammenhæng mellem GBS og andre vacciner, herunder qHPV.17,18 Kliniske fageksperter fra CDC's kliniske immuniseringssikkerhedsvurdering Netværksgennemgåede rapporter kodet med MedDRA-term *GBS* eller med tekst, der indeholder *GBS* eller *Guillain-Barré.* Tilfældene var klassificeret som bekræftet GBS, hvis de mødte det foreslåede Brighton-samarbejde Definition af GBS-tilfælde.19 Rapporter med utilstrækkelige oplysninger kunne ikke klassificeres. Vi brugte data fra Healthcare Cost and Utilization Project for 2000 til og med 2004 for at estimere en baggrundsrate på GBS blandt 9- til 26-årige kvinder.20

GBS-rapporteringsraten til VAERS var beregnet som antallet af rapporterede GBS tilfælde divideret med den estimerede persontid i risiko, baseret på 6 uger efter hver dosis. Denne GBS-rapporteringsrate blev sammenlignet med baggrundsraten blandt kvinder i alderen 9 til 26 år. Fra juni 1. december 2006 til og med 31. december 2008 Der blev distribueret 23.051.336 doser af qHPV i USA. Baseret på et 6-ugers vindue med biologisk plausibilitet efter immunisering, dette giver en i alt 2.650.667 personår i risiko.

Potentielle anafylaksirapporter blev udvalgt ved hjælp af MedDRA-termerne *anafylaksi* og *anafylaktisk reaktion.* Klinisk fageksperter fra CDC Klinisk immuniseringssikkerhedsvurderingsnetværk gennemgik rapporter for at bekræfte diagnosen anafylaksi. Rapporter blev klassificeret som anafylaksi, hvis de opfyldte definitionen i Brighton-sagen.21

©2009 Amerikansk Lægeforening. Alle rettigheder forbeholdes.

Downloadet fra: http://jama.jamanetwork.com/ af en bruger af University of St. Andrews Library den 18/05/2015

Machine Translated by Google

Tabel 1. Sværhedsgrad af qHPV-bivirkninger efter immunisering i USA fordelt på Alder, rapporteret til VAERS 1. juni 2006 til 31. december 2008

	Rapporter fra AEFI Severity, nr.				
Aldersgruppe, år	Død	Ikke-dødelig Alvorlig	Ikke-seriøs	I alt, antal	Rapportering Sats [a]
9	0	0	41	41	0,2
9-10	0	11	160	171	0,7
11-12	2	60	950	1012	4.4
13-17	9	332	4009	4350	18,9
18-26	9	262	3687	3958	17.2
26	0	16	258	274	9,9
Ukendt	12	59	2547	2618	
Total	32	740	11 652	12 424	53,9

Forkortelser: AEFI, bivirkning efter immunisering; qHPV, quadrivalent human papillomavirus rekombinant vaccine; VAERS, Vaccine Adverse Event Reporting System.
aRapporter pr. 100.000 distribuerede doser.

Fordi VAERS er et lovpligtigt, regeringsstøttet overvågningssystem, et institutionelt kontroludvalg godkendelse og informeret samtykke var ikke påkrævet.

RESULTATER

Fra 1. juni 2006 til 31. december 2008 modtog VAERS 12.424 rapporter om AEFI'er efter modtagelse af qHPV **(TABEL** 1), en samlet rapportering en rate på 53,9 rapporter pr. 100.000 distribuerede vaccinedoser. Størstedelen af rapporter (8471/12 424 eller 68%) var indsendt af producenten, sammenlignet med en samlet sats på 40 % for VAERS rapporterer om andre vacciner. I samme periode tegnede producentrapporter sig for 14,5% af rapporter om meningokokkonjugatvaccine og 7,5 % af rapporterne for teta-nus toxoid, reduceret difteri toxoid og acellulær kighostevaccine indsendt til VAERS. Af de 8471 producentrapporter for qHPV AEFI'er, 7561 (89%) havde utilstrækkelige identificerende oplysninger til at muliggøre klinisk opfølgning eller gennemgang. Yderligere kontakt af rapporteringen omfattede udbydere (17%), patienter eller forældre (4%), statsligt sundhedsvæsen klinikker (1%) og "andre" (11%).

I 9910 ud af 12.424 rapporter (80%), qHPV var den eneste identificerede vaccine. Patienterne fik qHPV og quadriva-lent meningokokkonjugatvaccine samtidigt i 775 af AEFI-rapporterne (6%); de resterende 14% af rapporterne beskrev en række andre vak-kombinationer af film. Af de 8247 rapporter der inkluderede debutinterval, 4393 (40%) forekom på vaccinationsdagen. Kvinder tegnede sig for 97%. (12 039/12 424) af patienterne for hvortil der blev rapporteret en AEFI; de resterende 3% omfattede mænd og rapporter med uspecificeret køn. Ud af 47 rapporter om qHPV administreret til mænd, 25 (53%) var utilsigtede (medicinske fejl med forkert vaccineadministrering), 17 (36%) blev identificeret som off-label brug, og 5 var fra mandlig HPV studiedeltagere. Blandt 9396 rapporter (77%) med dosisinformation, 5772 (61%) fulgte den første dosis, 2380 (25%) fulgte efter den anden dosis, og 1183 (13%) fulgte den tredje dosis af qHPV. Derudover modtog 61 (1%) utilsigtet 4 eller flere doser.

Den hyppigst rapporterede AEFI'er inkluderede synkope (n=1847, 15%), svimmelhed (n=1763, 14%), kvalme (n=1170, 9%), hovedpine (n=957, 8 %), og reaktioner på injektionsstedet (n=926, 7,5%). Disse samlede aggregerede tal skal fortolkes med forsigtighed, da hver VAERS-rapport normalt indeholder flere koder; således er der var 46.932 koder i alt for 12.424 rapporter, hvilket giver et gennemsnit på 3,7 koder pr. rapport (interval, 2-10). Gennemgang af individuelle rapporter afslørede også kodningsfejl og lejlighedsvis duplikering af kodning.

Alvorlige rapporter

Blandt de 12.424 AEFI-rapporter var der 772 (6,2%) var alvorlige, herunder 32 re-dødssteder, hvoraf 20 havde lægejournaler, obduktioner eller dødsattester tilgængelige til evaluering. Kilder af alvorlige VAERS-rapporter inkluderet producent (66%), patient/forælder (11%), kliniker (10%), offentligt sundhedsvæsen klinik (1%) og "andet" (12%). hyppigste alvorlige symptom/ MedDRA-foretrukne termkoder omfattede 159 rapporter om hovedpine (21%), 119 kvalme (16%), 113 svimmelhed (15%), 102 opkastninger (13%), 102 feber (13%), 102 træthed (13%) og 98 synkope (13%). Medicinsk vigtige alvorlige hændelser omfattede 8 rapporter om anafylaktisk reaktion (1%), 9 dyb veneblodsukkerproblemer trombose (1,2%), 31 GBS (4%), 25 overfølsomhed (2,5%), 10 tværgående myelitis (1,3%), 6 pankreatitis (0,8%), 14 lungeemboli (1,8%), 23 død (3%), 68 kramper (8,8%), 30 urticaria (3,9%) og 9 autoimmune lidelser (1,2%).

Lokale reaktioner på injektionsstedet

Der var 1741 rapporter med mindst 1 af MedDRA-koderne for lokale reaktioner **(TABEL** 2); 684 (39%) forekom på vaccinationsdagen. Median debutinterval var 0 dage efter vaccination (samme dag som vaccination) med et interval fra 0 til 408 dage; 1338 rapporter (77%) identificerede qHPV alene. De mest almindelige rapporter om lokale reaktioner omfattede smerter på injektionsstedet (n=926, 53%), erytem på injektionsstedet (n=490, 28 %), og hævelse på injektionsstedet (n=385, 22%). 41 rapporter (2%) med lokale reaktioner blev klassificeret som alvorlige. Gennemgang af disse tilfælde viste, at 20 rapporter ikke opfyldte kravene FDA's definition af alvorlig; alle disse blev rapporteret af producenten. Der blev rapporteret 4 tilfælde som cellulitis og 1 tilfælde som intraartikulær injektion. I de andre 15 rapporter var lokale reaktioner tilfældige. og ikke de primære AEFI'er, der bidrager til sværhedsgraden.

Synkope, svimmelhed og kvalme

Der var 1896 rapporter med kodningsbetegnelsen *synkope* eller *vasovagal synkope,* 1572 med *svimmelhed* og 1164 med *kvalme* (Tabel 2). Kun 62 rapporter de-

©2009 Amerikansk Lægeforening. Alle rettigheder forbeholdes.

Downloadet fra: http://jama.jamanetwork.com/ af en bruger af University of St. Andrews Library den 18/05/2015

Machine Translated by Google

beskrev alle 3 hændelser hos den samme person. QHPV var den eneste vaccine givet i 74% af synkope/vasovagale tilfælde synkoperapporter, 73% af svimmelhedstilfældene rapporter, og 78% af kvalmerapporterne. Af rapporterne, der beskriver synkope/ vasovagal synkope, svimmelhed eller kvalme, henholdsvis 94%, 90% og 95% blev klassificeret som ikke-alvorlige. Blandt rapporter med kendte debutintervaller var Hændelsen forekom samme dag som vaccinationen for 90 % (1107/1228) af rapporterne om synkopale fornemmelser, 75 % (930/1233) af rapporterne om svimmelhed og 63 % (809/1270) af kvalmerapporter. Af de hændelser, der opstod på vaccinationsdagen, og hvor en mere specifik tidsramme var givet, mere end halvdelen med det samme (15 minutter) efter vaccination. Blandt I rapporterne om synkope fra 1896 resulterede 293 (15%) i et fald, og 200 fald (68%) resulterede i en hovedskade. Hovedskaderne omfattede 9 frakturer (6 næsefrakturer, 2 kraniefrakturer og 1 maxillary), 18 tandskader, 9 hjernerystelser, 17 kontusioner, 5 intrakranielle skader blødninger (1 subduralt hæmatom, 1 subarachnoidal blødning, 3 ikke andetsteds specificeret) og 45 lacerationer (38 hvoraf krævede suturer). Derudover Der var 7 rapporter om kontusioner på albuer eller knæ. EB05 (2,28) for synkope var det eneste positive signal identificeret med EBGM-metoder.

Hovedpine

Der var 937 rapporter om hovedpine efter qHPV-vaccination (Tabel 2). Disse tegnede sig for 7,7 % af de samlede AEFI'er rapporteret. Et hundrede og halvtreds af disse rapporter (16%) blev kodet som alvorlige. Den Den mest almindelige årsag til at blive klassificeret som en "alvorlig" rapport var indlæggelse til neurologisk evaluering efter et synkoperelateret fald.

Overfølsomhedsreaktioner

Der var 725 rapporter med en kodning betegnelse, der indikerer overfølsomhed (Tabel 2). Gennemgangen af rapporterne viste at 31 rapporter var kodet forkert. Derudover var der 1 rygtesag, der ikke kunne evalueres, hvilket efterlader 693 tilfælde af overfølsomhed i alt. Ud af de 693 rapporter om overfølsomhed, 416 (60%) var fra producenten, 178 (26%) var fra sundhedspersonalet, 24 (3%) var fra en forælder eller patient, og 75 (11%) var fra en "anden" kilde.

Overfølsomhedsrapporter inkluderede 600 af urticaria (87%); 95 udslæt (14%); 95 kløe (14%); 42 ledsmerter (6%); 28 anafylaktisk reaktion (4%); 23 generaliseret udslæt (3%); 22 kløende udslæt (3%); og sjældne rapporter (1%) om angioødem, dermatografi, serumsyge, bronkospasme og hævelse af øjnene. Fem hundrede og seksoghalvtreds rapporter (81%) tilskrevet qHPV alene.

Tidsintervallet mellem vaccination og symptomernes debut kunne ikke beregnes for 150 rapporter. For rapporter, hvor tidsintervaller var tilgængelige, var mere end halvdelen af tilfældene rapporteret samme dag som (n=246, 35%) eller dagen efter (n=126, 18%) vaccination. Det gennemsnitlige interval for debut var 1 dag med et interval fra 0 til 271 dage. Der blev ikke givet nogen dosisoplysninger i 106 rapporter; 82 af disse (77%) var producentrapporter. De fleste rapporter om overfølsomhed (n = 393, 78 %) forekom efter dosis 1 forekom 160 (23%) efter dosis 2, og 53 (8%) forekom efter dosis 3. Den samlede RR var 3,1 ud af 100.000 doser fordelt.

Der var 600 rapporter om urticaria VAERS, inklusive 178 rapporter (30%) af generaliseret urticaria, 33 rapporter (5,5%) forbundet med injektionsstedet eller armen, 114 (19%) på lokaliserede websteder (inklusive 42 på overkroppen, 3 på underkroppen krop, 18 på torsoen, 11 på armene og ben, 8 på benene bilateralt, 10 på armene bilateralt og 22 i ansigtet/ hoved), og 8 rapporter (1%) om færre end 10 nældefeber spredt ud over kroppen. Der var der 267 rapporter (44,5%), der ikke Angiv placeringen af urticaria. De fleste rapporter om urticaria (n=329, 55%) forekom efter dosis 1, 135 (22%) forekom efter dosis 2, og 46 (8%) forekom efter dosis 3. Ingen dosisinformation blev angivet i 90 rapporter; 69 af disse (77%) var producentrapporter.

Tabel 2. Mest almindelige og andre udvalgte qHPV-bivirkninger efter immunisering i USA, rapporteret til VAERS 1. juni 2006, til og med 31. december 2008

	Antal (%)				
AEFIa	Alvorlig Ugunstig Begivenheder	Ikke-seriøs Begivenheder	qHPV Aloneb	Total, Ingen.	Rapportering Ratec
Synkope, vasovagal synkope	93 (5)	1803 (95)	1396 (74)	1700 1896	8.2
Lokal reaktion	41 (2)	(98)	1338 (77)	1741	7,5
Svimmelhed	96 (6)	1476 (94)	1147 (73)	1572	6,8
Kvalme	119 (10)	1045 (90)	908 (78)	1164	5.0
Hovedpine	150 (16)	787 (84)	688 (73)	937	4.1
Overfølsomhedsreaktion	47 (6)	678 (94)	582 (80)	725	3.1
Urticaria	22 (4)	590 (96)	501 (82)	612	2.6
Venøs tromboembolisk hændelse	39 (69)	17 (31)	55 (98)	56	0,2
Autoimmun sygdom	19 (37)	32 (63)	45 (88)	51	0,2
Guillain-Barré syndrom	31 (74)	11 (26)	25 (60)	42	0,2
Anafylaksi	8 (29)	20 (71)	18 (64)	28	0,1
Død	32 (100)	0	23 (72)	32	0,1
Tværgående myelit	10 (100)	0	10 (100)	10	0,04
Pankreatitis	9 (100)	0	9 (100)	9	0,04
Motorneuronsygdom	2 (100)	0	2 (100)	2	0,009

Forkortelser: AEFI, bivirkning efter immunisering; qHPV, quadrivalent human papillomavirus rekombinant vaccine; VAERS, Vaccine Adverse Event Reporting System.
aBrug af MedDRA-termer. Mere end 1 kode kan tildeles en enkelt rapport.
bIngen anden vaccine blev administreret samtidigt.
cRapporter pr. 100.000 distribuerede doser.
dLokal reaktion på injektionsstedet MedDRA-koder inkluderer absces på injektionsstedet, steril absces på injektionsstedet, atrofi, cyste på injektionsstedet, afskalning på injektionsstedet, blødning på injektionsstedet, overfølsomhed på injektionsstedet, inflammation på injektionsstedet, masse på injektionsstedet, nekrose på injektionsstedet, knude på injektionsstedet, ødem på injektionsstedet og smerter på injektionsstedet.
eOverfølsomhedsreaktion MedDRA-koder omfatter anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock, anafylaktoid reaktion, krydsfølsomhedsreaktion, dermografi, overfølsomhed, urticaria, termisk urticaria og vesikulær urticaria.

©2009 Amerikansk Lægeforening. Alle rettigheder forbeholdes.

Downloadet fra: http://jama.jamanetwork.com/ af en bruger af University of St. Andrews Library den 18/05/2015

Machine Translated by Google

Mediantidsintervallet fra immunisering til symptomernes debut var 17 dage, med et interval på 8 til 49 dage. Det samlede RR var 2,6 tilfælde pr. 100.000 doser distribueret.

Der var 28 rapporter kodet som anafylaksi efter qHPV (Tabel 2). To sagerne var rygter uden nogen medicinske oplysninger, hvilket efterlader 26 sager til gennemgang. Sytten af disse sager (65%) forekom efter dosis 1, 4 (15%) forekom efter dosis 2, 1 tilfælde (4%) forekom efter dosis 3, og dosisnummeret var ukendt for 4 tilfælde (15%). Gennemgang ved hjælp af Brighton-klassifikationen. kriterierne fandtes, at 7 (27%) ikke opfyldte kriterierne for anafylaksi, 9 (35%) havde utilstrækkelig information, og 10 (38%) opfyldte Brightons anafylaksi-definition. Kun 4 tilfælde var tilstrækkeligt bekymrende til at blive henvist til en allergolog. Femogtyve tilfælde forekom på samme tidspunkt dag som immunisering. Ét tilfælde forekom 5 dage efter immunisering; mens Dette tilfælde opfyldte Brighton-definitionen, det blev anset for usandsynligt at være vaccinerelateret på grund af den lange tidsperiode mellem immunisering og starten af symptomer. Den samlede RR var 0,1 tilfælde pr. 100.000 distribuerede doser.

Guillain-Barré syndrom

Der blev rapporteret 42 tilfælde af GBS til VAERS (Tabel 2). 26 af rapporterne blev udarbejdet af producenten uden identificerende oplysninger, der muliggør en klinisk gennemgang af tilfældene. FDA kontakter producenten for at anmode om oplysninger om disse tilfælde af interesse, yderligere medicinske oplysninger blev opnået på 13 tilfælde (50%). Én Reporteren nægtede at give producenten nogen identificerende oplysninger. Seks tilfælde var rygter, og Der kunne ikke indhentes yderligere oplysninger. Der blev ikke givet yderligere identificerende oplysninger i 5 sager. Gennemgang af de 21 tilfælde med tilgængelige kliniske Oplysningerne viste, at 12 tilfælde (57%) opfyldte Brighton-sagen definitionen, 1 sag (5%), der oprindeligt blev anset for at være et atypisk tilfælde af GBS, blev diagnosticeret som amyotropisk lateral sklerose ved obduktion, 2 sagerne (10%) manglede tilstrækkelige detaljer til fuldstændig evaluering, 5 (24%) re-

De rapporterede hændelser opfyldte ikke Brighton-tilfældedefinitionen, og 1 tilfælde (5%) forekom før vaccination. Medicinsk der indsamles stadig optegnelser vedrørende 11 nylige tilfælde.

Elleve ud af 12 bekræftede tilfælde var patienter i alderen 13 til 30 år. Seks patienter havde kun modtaget qHPV; 4 modtog qHPV og quadrivalent meningokokkonjugatvaccine; 1 modtog qHPV, quadrivalent meningokokkonjugatvaccine og hepatitis En vaccine; og 1 modtog qHPV, quadrivalent meningokokkonjugatvaccine og skoldkoppevaccine. Debutintervallerne for de 12 definitive tilfælde varierede fra 0 til 145 dage. Kun 8 af de bekræftede tilfælde var inden for 4- til 42-dagsvindue for biologisk plausibilitet.18 RR for GBS efter qHPV var 0,3 bekræftede tilfælde pr. 100.000 personår. PRR for GBS efter qHPV hos 6- til 29-årige sammenlignet med alle andre vacciner hos 6- til 29-årige var 0,4. Denne PRR opfyldte ikke screeningskriterier for signaldetektion.

Transvers myelitis

Der blev rapporteret 10 tilfælde af transversal myelitis til VAERS (Tabel 2). To Tilfældene havde utilstrækkelig information til en tilstrækkelig klinisk gennemgang, og 1 tilfælde blev diagnosticeret som multipel sklerose. Alle 7 bekræftede tilfælde af transversal myelitis var fundet alene efter qHPV-vaccine. Alderen Fordelingen af tilfælde var 13 til 26 år. Ét tilfælde opstod efter dosis 1, og 6 Tilfælde opstod efter dosis 2. Kun 1 tilfælde fandt sted inden for den teoretiske periode på 4 til 42 dagvindue for biologisk plausibilitet.18

Motorneuronsygdom

Der var 3 rapporter til VAERS om unge kvinder, der præsenterede sig hurtigt med en fremadskridende neurologisk lidelse opstår nogle måneder efter modtagelsen af qHPV-vaccine. En af disse rapporter var en rygterapport (en femtehåndsrapport) der kunne ikke identificeres og repræsenterer muligvis et af de to andre tilfælde. Obduktion bekræftede en diagnose af amyotropisk lateral sklerose (anterior motorneuronsygdom) i 1 tilfælde. Den anden unge kvinde døde i 2009. Obduktionsresultaterne på denne sag er stadig verserende.

Venøse tromboemboliske hændelser

Baseret på MedDRA-søgeord for *venøs trombose, trombose, emboli, lungeemboli, dyb venetrombose, lungetrombose* og *embolisk slagtilfælde* var der 56 rapporter om venøse tromboemboliske hæmmere (VTE'er) efter qHPV, hvilket svarer til en RR på 0,2 tilfælde pr. 100.000 doser. Ti tilfælde var rygter rapporter, der ikke kunne bekræftes eller klinisk evalueret, 9 rapporter var relateret til "blodpropper med menstruation" og var ikke VTE'er, 5 var producentrapporter Uden identificerende oplysninger til opfølgning havde 1 rapport utilstrækkelige oplysninger til rådighed til en tilstrækkelig evaluering, og 31 rapporter havde tilstrækkelige information til klinisk gennemgang. Der var 5 rapporter om dyb venetrombose alene, 7 rapporter om dyb venetrombose med lungeemboli, 12 rapporter om lungeemboli uden dyb venetrombose, 4 rapporter om cerebrovaskulære hændelser, 1 rapport om venetrombose i den øvre mesenteriske vene og 2 rapporter om superior sagittal venøs trombose. Der blev rapporteret 4 dødsfald blandt de 19 tilfælde af lungeemboli (21%).

Tredive ud af 31 rapporter (97%) var alene forbundet med qHPV-immunisering. Gennemsnitsalderen for personer, der er rapporteret til har VTE'er efter qHPV-immunisering 21 år (median, 20 år; interval, 15-39) år). Antallet af doser forud for Diagnosen af en VTE omfattede 9 tilfælde efter dosis 1, 11 tilfælde efter dosis 2, og 10 tilfælde efter dosis 3; dosisnummer var ukendt for 1 tilfælde. Den gennemsnitlige tid mellem qHPV-immunisering og diagnose var 41,5 dage (median, 23 dage; interval, 0-306 dage).

Risikofaktorer omfattede østrogenholdig prævention (n=20), familiehistorie (n=10), rygehistorie (n=2), immobilitet (n=7), overvægt (n=6), forhøjede triglycerider (n=1), historik med kirurgi (n=1), graviditet (n=2), traume fra surfing (n=1), og hyperviskositet fra diabetisk ketoacidose (n=1). 28 ud af 31 tilfælde (90%) havde en kendt risikofaktor for VTE'er. 22 ud af 31 tilfælde (71%) blev testet for hyperkoagulerbarhed; 10 var positive, herunder 2 tilfælde med faktor V Leiden-mangel, 2 tilfælde

©2009 Amerikansk Lægeforening. Alle rettigheder forbeholdes.

Downloadet fra: http://jama.jamanetwork.com/ af en bruger af University of St. Andrews Library den 18/05/2015

Machine Translated by Google

med methylentetrahydrofolatreduktase-mangel, 1 tilfælde med methylentetrahydrofolatreduktase-mangel med forhøjede homocysteinniveauer, 1 tilfælde med protrombin-genmutation med methylentetrahydrofolatreduktase-mangel, 1 tilfælde med en protrombin-mutation og øget homocysteinniveauer og 2 tilfælde af anti-tiphospholipidsyndrom. Alle 10 tilfælde med hyperkoagulation havde en kendt risikofaktor for venøse tromboemboliske hændelser (VTE'er), herunder 7 med en historie med at tage østrogenholdige præventionsmidler.

PRR for 6- til 17-årige var 4,8 (2 = 4,16, P = 0,04). PRR for 18- til 29-årige var 6,7 (2=7,48, P=0,006). Begge disse aldersgrupper opfyldte screeningskriterierne for signaldetektion.

Pankreatitis

Der var 10 rapporter kodet som pancreatitis i VAERS. Ét tilfælde blev i sidste ende diagnosticeret med flere ovariecyster som årsag til patientens højre Smerter i nedre kvadrant, hvilket efterlader 9 rapporter af pankreatitis. Alle tilfælde havde risiko faktorer for pancreatitis, herunder galdesten (n=2), alkoholforbrug (n=1), forhøjede triglycerider (n=1), virusinfektion *(Coxsackie)* (n=1), østrogenforbrug (n=2) og mild fedme (n=2). Alle tilfælde blev indlagt, hvilket opfyldte FDA's definition af en alvorlig AEFI. Tre tilfælde forekom efter dosis 1, 3 efter dosis 2 og 3 efter dosis 3. To af de personer, der præsenteret efter dosis 1 havde remission af symptomer, men oplevede efterfølgende eksacerbationer efter dosis 2 og 3. Det var Det er ikke muligt at lave statistiske sammenligninger på grund af de lave tal.

Autoimmune lidelser

Der var 51 rapporter om autoimmune sygdomme lidelser i VAERS-systemet, herunder 26 rapporter om autoimmune lidelser (ikke andet angivet), 1 rapport af sklerodermi, 1 rapport om dermatomyositis, 18 rapporter om systemisk lupus erythematosus, 13 rapporter om leddegigt, 1 rapport om Sjögrens syndrom og 4 rapporter om blandet bindevævssygdom. Enoghalvtreds af disse rapporter (88%) var forbundet med qHPV-vaccine alene.

Graviditet

Der var 236 VAERS-rapporter om qHPV givet kort før eller under graviditeten. Tolv af AEFI-rapporterne var kodet som alvorlig; 10 krævede hospitalsindlæggelse på grund af spontan abort og 2 inkluderede en livstruende sygdom (1 dyb venetrombose og 1 alvorlig vaginal blødning efter akut udvidelse og curettage). To hundrede 28 rapporter (97%) blev modtaget fra producenten via Merck Graviditetsregister.

Et hundrede og treogfyrre af rapporterne blev kodet som spontan abort (spontan abort), inklusive 1 molar graviditet. Der var 75 rapporter om Planlagt afbrydelse af graviditet efter administration af qHPV. Ingen af rapporterne beskrev modtagelse af qHPV havde påvirket beslutningen om at afbryde graviditeten. Der var 13 fødsler af normale, sunde spædbørn; 3 ektopiske graviditeter; og 2 ukendte graviditetsresultater.

Dødsfald : døde

Der var 32 VAERS-rapporter om dødsfald efter qHPV-vaccination (tabel 2). Otte af rapporterne var brugte rapporter, der ikke kunne verificeres. Fire var producentrapporter uden Identificerende oplysninger til bekræftelse eller lægeundersøgelse. Tyve af de rapporter (62,5%) kunne verificeres gennem klinisk gennemgang af lægejournaler og obduktionsrapporter. Af disse I de 14 tilfælde (70%) var der kun qHPV. De andre 6 tilfælde rapporterede også qHPV som en række andre vacciner. Ni tilfælde opstod efter dosis 1, 5 efter dosis 2, og 6 efter dosis 3.

Gennemsnitsalderen var 18 år (medianen 17 år; interval, 12-26 år). Der var ingen gruppering efter alder. Gennemsnitstiden fra sidste qHPV-immunisering til AEFI debut var 39 dage (median, 14,5 dage; interval, 2-288 dage). Den gennemsnitlige tid fra sidste qHPV-immunisering mod død var 47 dage (median, 14,5 dage; interval, 2 til 405 dage).

Dødsårsagerne omfattede 4 uforklarlige dødsfald, 2 tilfælde af diabetisk ketoacidose (1 kompliceret af lungeemboli), 1 tilfælde relateret til misbrug af receptpligtig medicin, 1 tilfælde af ju-venil amyotropisk lateral sklerose, 1 tilfælde af meningoencephalitis *(Neisse-ria meningitidisserogruppe* B), 1 tilfælde af influenza B-virussepsis, 3 tilfælde af lungeemboli (1 forbundet med hyperviskositet på grund af diabetisk ketoacidose), 6 hjerterelaterede dødsfald (4 arytmier og 2 tilfælde af myokarditis) og 2 tilfælde på grund af idiopatisk anfaldsforstyrrelse.

PRR for dødsfald blandt 6- til 17-årige var 1,4 (2=0,42, P=0,52). PRR for dødsfald blandt 8- til 29-årige var 1,2 (2=0,01, P=0,92). Ingen af disse opfyldte screeningskriterierne for signaldetektion tion.

KOMMENTAR

Vores gennemgang af 12.424 rapporter om AEFI'er efter modtagelse af qHPV efter at licenskontrolløren havde konstateret, at de fleste ikke opfyldte kravene FDA's definition af alvorlig. Sikkerheden Profilen beskrevet af disse data for hyppige bivirkninger er i overensstemmelse med data fra før godkendelse, med undtagelse af synkope og venøse tromboemboliske hændelser. Denne gennemgang opsummerer passive overvågningsdata fra mere end 23 millioner doser distribueret i USA. Sådan overvågning efter udstedelse af autorisation muliggør potentiel opdagelse af sjældne AEFI'er, efterhånden som flere mennesker er vaccineret. Som forventet med øget antal vaccinationer i indstillingen efter licens, sjældne AEFI'er blev observeret oftere end i forhåndsgodkendelse.

Løbende overvågning vil hjælpe med at vurdere, om de alvorlige rapporter til VAERS, såvel som de få alvorlige bivirkninger identificeret under forsøg før godkendelse, kræver yderligere evaluering.22 Vaccine Safety Datalink yder yderligere overvågning ved hjælp af hurtige cyklusanalyser til overvågning af anfald, synkope, anafylaksi, blindtarmsbetændelse, GBS og VTE'er.23 Vigtige identificerede bekymringer fra enten VAERS eller Vaccine Safety Datalink kan undersøges ved hjælp af veldesignede, systematiske og hypotesedrevne studier.

Rapporterede dødsfald med tilgængelige journaler, obduktionsrapporter eller dødsattester beskriver andre årsager end nylig vaccination. To ud af 3 VTE-dødsfald

©2009 Amerikansk Lægeforening. Alle rettigheder forbeholdes.

Downloadet fra: http://jama.jamanetwork.com/ af en bruger af University of St. Andrews Library den 18/05/2015

Machine Translated by Google

rapporter beskrev brugen af p-piller, hvilket kan øge risikoen af VTE 3- til 6-dobbelt.24 Fordi populationen af unge kvinder, der ofte bruger hormonel prævention overlapper med dem, der modtager qHPV vaccine, tilfældige forekomster af VTE blandt qHPV-modtagere kan være forventet. Ikke desto mindre fortsætter der nøje overvågning af VTE-rapporter til VAERS efter qHPV og andre vacciner.

Vasovagal synkope er blandt de mest ofte rapporterede AEFI'er efter qHPV. Når det resulterer i fald, kan der opstå betydelige traumatiske skader.25,26 ACIP og *Red Book* har udgivet retningslinjer for at forebygge vasovagal synkope og relaterede skader efter vaccination.27,28 Efter adskillige nyligt godkendte ungdomsvacciner (qHPV; quadrivalent meningokokkonjugatevaccine; og tetanustoxoid, reduceret difteritoksoid og acellulær kighostevaccine) blev føjet til rutinemæssig immuniseringsplan, den Antallet af synkopeindberetninger til VAERS efter vaccination steg, primært blandt kvinder i alderen 11 til 18 år.29 Denne aldersgruppe har også en højere baggrundsrate af synkope end andre aldersgrupper grupper. Overvægten af kvinder kunne være relateret til en faktisk forskel mellem kønnene eller kunne repræsentere rapporteringsbias siden qHPV vaccinen er i øjeblikket kun godkendt til kvinder og mænd. Med den øgede brug af Ungdomsvacciner, opfordrer vi kraftigt til vaccineudbydere til omhyggeligt at implementere ACIP-anbefalingerne for en Rutinemæssig ventetid på 15 minutter efter vaccination. Der har været rapporter i litteraturen, der dokumenterer anfaldslignende aktivitet under synkope hos børn.30,31 Nogle rapporter til VAERS af Anfald kan være anoxiske anfald som følge af synkopale episoder.

Rapporter om venøse tromboemboliske hæmmere (VTE'er) efter qHPV-immunisering bør fortolkes med forsigtighed på grund af de mange begrænsninger ved et passivt rapporteringssystem og den potentielle effekt af udbredt mediedækning, der stimulerer rapportering. Disse tilfælde forekom over et bredt tidsinterval efter immunisering, og 90% rapporterede en kendt risikofaktor for venøse tromboemboliske hændelser (VTE'er). Det er vanskeligt at fastslå et potentielt vindue for biologisk plausibilitet siden dengang ramme mellem risikofaktoreksponering og dannelse af blodpropper er ukendt. Vi gjorde det ikke detektere ethvert signal for VTE'er via data minedrift eller i vaccinesikkerheden Datalink. Fortsat overvågning vil blive gjort for tilfælde i VAERS, vaccinen Safety Datalink og potentiel fremtid studier.

Vores gennemgang af definitive og mulige GBS-rapporter viste en lavere RR (0,3/ 100.000 anslåede personår baseret på på dosisfordeling) end baggrundsincidensraten for GBS i 9- til 26-årige kvinder (1,57/100.000 per-son-år). Vi fandt ingen tegn på GBS gennem data mining eller i Vaccine Safety Datalink, selvom omfanget af underrapportering til VAERS er ikke kendt.20

Fordi der ikke er tilstrækkelige og velkontrollerede studier hos gravide kvinder, og reproduktionsstudier hos dyr er ikke altid prædiktive for menneskers respons, qHPV anbefales ikke til brug hos gravide kvinder.1 Eksponering for qHPV under graviditet har blevet identificeret i VAERS. Som aftalt med FDA på tidspunktet for licenseringen, vaccineproducenten etablerede en frivilligt graviditetsregister til overvågning af resultater blandt kvinder vaccineret med qHPV i løbet af måneden før undfangelsen eller under graviditeten.1 Dette graviditetsregister er mere fuldstændig end VAERS-rapportering og inkluderer fortsat opfølgning af sager.

Selvom VAERS-aktier er iboende begrænsninger ved al passiv overvågning systemer, det er nationalt i omfang og kan give vigtige signaler, der kan kræve yderligere opmærksomhed.8 Imidlertid, VAERS-data skal fortolkes med forsigtighed, fordi ikke alle rapporterede hændelser er systematisk valideret, og mange kan kun have været tilfældigt efterfulgt af vaccination. Derudover data Begrænsninger omfatter underrapportering, manglende konsistens i kvaliteten og fuldstændigheden af rapporterede data, stimuleret rapportering på grund af omfattende nyhedsdækning og rapporteringsbias.7 VAERS rapporteringsraten for qHPV er tre gange så høj for alle andre vacciner kombineret, hvilket måske afspejler større offentlig opmærksomhed på HPV end den sædvanlige øgede rapportering efter licensering af en ny produkt ("Weber-effekten").32,33 AEFI-rapporteringsrater kræver også forsigtig fortolkning, fordi vaccinedistributionsdata ikke tillader beregning af aldersspecifikke rapporteringsrater og ikke angiv det faktiske antal doser administreret.

En yderligere begrænsning ved VAERS-rapporter efter qHPV er, at en stor andel (68%) kommer fra producenten, og de fleste af disse rapporter (89%) indeholder ikke tilstrækkelige identificerende oplysninger til at muliggøre en lægelig gennemgang af individuelle tilfælde. For eksempel, da yderligere klinisk information var tilgængelig til gennemgang, var cirka halvdelen af tilfældene af GBS og tværgående myelitis blev ikke bekræftet.

Sikkerhedsovervågning efter licensering af qHPV supplerer data fra de randomiserede kliniske forsøg før godkendelse. Løbende VAERS-overvågning supplerer også 2 store igangværende forsøg efter godkendelse. observationssikkerhedsstudier: det CDC-sponsorerede Vaccine Safety Datalink "Hurtig cyklusanalyse" og en fase IV undersøgelse godkendt af producenten og FDA på vaccinationstidspunktet licensering.1,34 Sidstnævnte undersøgelse vil give data om sikkerheden ved samtidig brug af qHPV med andre anbefalede vacciner, samt rapporterede autoimmune og alvorlige AEFI'er efter qHPV-vaccination. Graviditetsregisteret vil fortsætte i mindst 5 år.

KONKLUSION

Vaccination med qHPV har potentiale til at mindske den globale sygelighed og dødelighed af HPV-associerede sygdomme, inklusive livmoderhalskræft. Efter hepatitis B-vaccine, som kan forebygge leverskader qHPV er kun den anden vaccine, der er godkendt med en indikation til at forebygge kræft. Sikkerheden efter godkendelsen Den profil, der præsenteres her, er stort set i overensstemmelse med sikkerhedsdata fra forsøg med prælicenssikring. Fordi VAERS-data skal fortolkes forsigtigt og kan ikke bruges generelt til at udlede årsagssammenhænge

©2009 Amerikansk Lægeforening. Alle rettigheder forbeholdes.

Downloadet fra: http://jama.jamanetwork.com/ af en bruger af University of St. Andrews Library den 18/05/2015

Machine Translated by Google

sammenhænge mellem vacciner og AEFI'er, overvågning efter godkendelse vil fortsætte, og identificerede signaler kan evalueres ved hjælp af epidemiologiske observationsstudier.

Forfatterbidrag: Dr. Slade havde fuld adgang til alle data i studiet og tager ansvar for dataenes integritet og nøjagtigheden af dataanalysen.

Studiekoncept og design: Leidel, Vellozzi, Izurieta, Ball.

Indsamling af data: Leidel, Vellozzi, Izurieta, Miller.
Analyse og fortolkning af data: Slade, Leidel, Vellozzi, Woo, Hua, Sutherland, Izurieta, Ball, Braun, Markowitz, Iskander.

Udarbejdelse af manuskriptet: Leidel, Vellozzi, Hua, Izurieta.

Kritisk revision af manuskriptet for vigtigt intellektuelt indhold: Slade, Leidel, Vellozzi, Woo, Sutherland, Izurieta, Ball, Miller, Braun, Markowitz, Iskander.

Statistisk analyse: Leidel, Vellozzi, Woo, Hua, Izurieta.

Administrativ, teknisk eller materiel støtte: Slade, Leidel, Ball, Braun, Markowitz.
Studievejledning: Leidel, Vellozzi, Ball, Braun, Iskander.
Finansielle oplysninger: Ingen rapporteret.
Finansiering/støtte: Undersøgelsen blev implementeret af Centers for Disease Control and Prevention (CDC) og Food and Drug Administration (FDA). De eneste midler, der blev brugt, kom fra CDC- og FDA-budgetter. Denne undersøgelse havde ingen eksterne sponsorer.
Sponsorens rolle: CDC er ansvarlig for overvågningsaktiviteter; indsamling, håndtering, analyse og fortolkning af data; og udarbejdelse, gennemgang og godkendelse af manuskriptet.

Ansvarsfraskrivelse: Resultaterne og konklusionerne i denne artikel er forfatternes egne og repræsenterer ikke nødvendigvis finansieringsorganernes synspunkter.
Tidligere præsentation: Dele af disse data er blevet præsenteret for Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) samt ACIP-arbejdsgruppen. Dele af disse data om synkope blev offentliggjort i CDC's *Morbidity and Mortality Weekly Report* (Synkope efter vaccination: USA, januar 2005-juli 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57[17]:457-460). Dette komplette datasæt er aldrig blevet offentliggjort eller præsenteret tidligere. Ingen tekst eller tabeller fra dette manuskript er blevet offentliggjort tidligere.

REFERENCER

1. Gardasil (humant papillomavirus quadrivalent [type 6, 11, 16, 18] vaccine, rekombinant): produktinformation og støttedokumenter. Food and Drug Administration. http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm094042.htm. Tilgået 27. juli 2009.

2. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent human papillomavirusvaccine: anbefalinger fra Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56(RR-2): 1-24.

3. Bosch FX, de Sanjose S. Kapitel 1: human papillomavirus og livmoderhalskræft: byrde og vurdering af årsagssammenhæng. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; 31:3-13.

4. Ault KA; Future II Study Group. Effekt af profylaktisk human papillomavirus L1-viruslignende partikelvaccine på risikoen for cervikal intraepitelial neoplasi grad 2, grad 3 og adenocarcinom in situ: en kombineret analyse af fire randomiserede kliniske forsøg. *Lancet.* 2007; 369(9576):1861-1868.

5. Garland S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM m.fl. Kvadrivalent vaccine mod human papillomavirus til forebyggelse af anogenitale sygdomme. *New Engl J Med.* 2007; 356(19):1928-1943.

6. Block SL, Nolan T, Sattler C m.fl.; Protokol 016 Studiegruppe. Sammenligning af immunogenicitet og reaktogenicitet af en profylaktisk quadrivalent human papillomavirus (type 6, 11, 16 og 18) L1-viruslignende partikelvaccine hos mandlige og kvindelige unge og unge voksne kvinder. *Pediatrics.* 2006;118(5):2135-2145.

7. Varricchio F, Iskander J, Destefano F m.fl. Forståelse af vaccinesikkerhedsoplysninger fra Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis* J. 2004;23(4):287-294.

8. Center for Sygdomsbekæmpelse og Forebyggelse (CDC). Tarminvagination blandt modtagere af rotavirusvaccine: USA, 1998-1999. *MMWR Morb Mor-tal Wkly Rep.* 1999;48(27):577-581.

9. Medicinsk ordbog for regulatoriske aktiviteter. http://www.meddramsso.com/MSSOWeb/index.htm. Tilgået 10. juli 2007.

10. Chen RT, Rastogi SC, Mullen JR m.fl. Systemet til rapportering af bivirkningsrapporter ved vacciner (VAERS). *Vaccine.* 1994;12(6):542-550.

11. DuMouchel W. Bayesiansk data mining i store frekvenstabeller, med en ansøgning til FDA spontan rapporteringssystem. *Am Stat.* 1999; 53(3):177-190.

12. Almenoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, DuMouchel W, Evans SJ, Yuen N. Nye statistiske værktøjer til overvågning af sikkerheden af markedsførte lægemidler. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(2):157-166.

13. Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Brug af screeningsalgoritmer og computersystemer til effektivt at signalere højere end forventede kombinationer af lægemidler og hændelser i den amerikanske FDA's database med spontane rapporter. *Drug Saf.* 2002;25(6):381-392.

14. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Brug af proportionale rapporteringsforhold (PRR'er) til signalgenerering fra spontane rapporter om bivirkninger. *Pharmacoepi-demiol Drug Saf.* 2001;10(6):483-486.

15. Evans S. Statistiske metoder i signaldetektion. I: *Lægemiddelovervågning.* Mann RD, Andrews EB, red. Chichester, Storbritannien: John Wiley & Sønner; 2002:273-279.

16. Center for Sygdomsbekæmpelse og Forebyggelse (CDC). Opdatering: Guillain-Barré syndrom blandt modtagere af Menactra meningokokkonjugatvaccine: USA, juni 2005-september 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55(41):1120-1124.

17. Schonberger LB, Hurwitz ES, Katona P, Holman RC, Bregman DJ. Guillain-Barré syndrom: dets epidemiologi og sammenhæng med influenzavaccination. *Ann Neurol.* 1981;9(suppl):31-38.

18. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ m.fl. Guillain-Barré syndrom efter vaccination i det nationale influenzavaccinationsprogram, USA, 1976-1977. *Am J Epidemiol.* 1979; 110(2):105-123.

19. Brighton Collaboration Guillain-Barré syndrom arbejdsgruppe. http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index/working_groups/case _definition_working/ongoing/guillain-barre_syndrome.html. Tilgået 12. maj 2008.

20. Projekt om omkostninger og udnyttelse af sundhedsvæsenet. Agenturet for forskning og kvalitet i sundhedsvæsenet. http://hcupnet.ahrq.gov/. Tilgået 23. juli 2009.

21. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM m.fl.; Brigh-ton Collaboration Anafylaksi Arbejdsgruppe. Anafylaksi: casedefinition og retningslinjer for dataindsamling, analyse og præsentation af immuniseringssikkerhedsdata. *Vaccine.* 2007;25(31):5675-5684.

22. Vejledning til industrien: god praksis for lægemiddelovervågning og farmakoepidemiologisk vurdering [marts 2005]. Food and Drug Administration. http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Vejledninger/UCM126834.pdf. Tilgået 30. januar 2008.

23. Chen RT, Glasser JW, Rhodes PH m.fl.; The Vaccine Safety Datalink Team. Vaccine Safety Datalink Project: et nyt værktøj til forbedring af overvågning af vaccinesikkerhed i USA. *Pediatrics.* 1997;99 (6):765-773.

24. Gomes MPV, Deitcher SR. Risiko for venøs tromboembolisk sygdom forbundet med hormonelle præventionsmidler og hormonbehandling: en klinisk gennemgang. *Arch Intern Med.* 2004;164(18):1965-1976.

25. Braun MM, Patriarca PA, Ellenberg SS. Synkope efter immunisering. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997; 151(3):255-259.

26. Woo EJ, Ball R, Braun MM. Fatalt synkoperelateret fald efter immunisering. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(11):1083.

27. Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, Weniger BG, Iskander JK, Watson JC; Centers for Disease Control and Prevention. Generelle anbefalinger om immunisering: anbefalinger fra Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) og American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR Anbefaling Rep.* 2002;51(RR-2):1-35.

28. American Academy of Pediatrics. Aktiv og passiv immunisering. I: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, red. *Red Book: 2006-rapport fra Udvalget for Infektionssygdomme.* 27. udg. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006.

29. Center for Sygdomsbekæmpelse og Forebyggelse (CDC). Synkope efter vaccination: USA, januar 2005-juli 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(17):457-460.

30. Lin JT, Ziegler DK, Lai CW, Bayer W. Konvulsiv synkope hos bloddonorer. *Ann Neurol.* 1982;11 (5):525-528.

31. Roddy SM, Ashwal S, Schneider S. Venepunkturkramper: en form for refleksanoxisk anfald. *Pediatrics.* 1983; 72(5):715-718.

32. Weber JC. Epidemiologi af bivirkninger ved ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler. *Adv Inflamm Res.* 1984;6:1-7.

33. Zhou W, Pool V, Iskander JK m.fl. Overvågning af sikkerhed efter immunisering: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS): USA, 1991-2001. *MMWR Surveill Summ.* 2003;52(1):1-24.

34. Davis RL, Kolczak M, Lewis E m.fl. Aktiv overvågning af vaccinesikkerhed: et system til at opdage tidlige tegn på bivirkninger. *Epidemiology.* 2005;16 (3):336-341.

©2009 Amerikansk Lægeforening. Alle rettigheder forbeholdes.

Downloadet fra: http://jama.jamanetwork.com/ af en bruger af University of St. Andrews Library den 18/05/2015